

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 44 38 029 A 1

21 Aktenzeichen: P 44 38 029.1  
22 Anmeldetag: 25. 10. 94  
43 Offenlegungstag: 2. 5. 96

51 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
C 07 C 233/23  
C 07 C 231/12  
C 07 D 295/092  
C 07 D 333/08  
C 07 D 209/40  
A 61 K 31/185

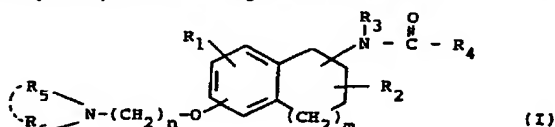
DE 44 38 029 A 1

71 Anmelder:  
Dr. Karl Thomae GmbH, 88400 Biberach, DE

72 Erfinder:  
Woitun, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Maier, Roland, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Müller, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441 Mittelbiberach, DE; Hurnaus, Rudolf, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Mark, Michael, Dr., 88400 Biberach, DE; Eisele, Bernhard, Dipl.-Chem. Dr., 88400 Biberach, DE; Budzinski, Ralph-Michael, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Hallermayer, Gerhard, Dipl.-Chem. Dr., 88437 Maselheim, DE

54 N.N-disubstituierte Benzocycloalkylamine, ihre Salze mit verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel

57 Die vorliegende Erfindung betrifft N.N-disubstituierte Benzocycloalkylamine der allgemeinen Formel I



in der  
m, n und R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> wie in den Ansprüchen 1 bis 4 definiert sind, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Inhibitorwirkung auf die Cholesterinbiosynthese, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

DE 44 38 029 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 03. 96 802 018/88

28/32

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft N,N-disubstituierte Benzocycloalkylamine, ihre Salze mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Säuren, Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und diese enthaltende Arzneimittel.

Die Bedeutung überhöhter Serum-Cholesterin-Spiegel als Hauptrisikofaktor für die Entstehung atherosklerotischer Gefäßveränderungen wird allgemein anerkannt. Da der größte Teil des Cholesterins im Organismus selbst synthetisiert und nur ein geringerer Teil mit der Nahrung aufgenommen wird, ist die Hemmung der Biosynthese ein besonders attraktiver Weg, erhöhte Cholesterinspiegel zu senken. Da die Cholesterinbiosynthese über viele Stufen abläuft, sind verschiedene Möglichkeiten zum Eingriff gegeben.

Die größte Bedeutung haben Verbindungen des Mevinolin-Typs erlangt, die bereits in der Therapie Verwendung finden. Es handelt sich dabei um substituierte 3,5-Dihydroxy-carbonsäuren oder davon abgeleitete  $\delta$ -Lactone, die kompetitive Hemmer des Enzyms 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-(HMG)-CoA-reduktase darstellen, also in einer frühen Stufe der Cholesterinbiosynthese eingreifen.

Weitere Verbindungsklassen, die auf verschiedenartige Weise zumindest in vitro in die Cholesterinbiosynthese eingreifen, sind z. B. die Oxysterole, Squalen-Derivate sowie Naphthylamin-Derivate, wie Naftifine und Terbinafine. Eine Zusammenstellung dieser Verbindungen findet sich in J. Amer. Chem. Soc. 111, 1508-10 (1989). Zu erwähnen sind ferner Isoprenoid-(phosphinylmethyl)phosphonate, die Inhibitoren des Enzyms Squalen-Synthetase darstellen (J. Med. Chem. 31 (10) 1869-1871 (1988)).

In den deutschen Offenlegungsschriften DE-23 33 846 und DE-24 01 374 werden Benzocycloalkane beschrieben, die im aromatischen Ring durch einen (3-Amino-2-hydroxy)propoxyrest und im hydrierten Ring durch einen Aminorest substituiert sind, die als wasserenthärtende Agenzien und als Korrosionsinhibitoren dienen. Daneben sollen diese auch Verwendung finden können zur Dämpfung des zentralen Nervensystems, als Antiarrhythmika oder Blutdrucksenker. Neben anderen Substituenten am Stickstoff werden auch Alkanoylreste beansprucht, jedoch ist keine einzige Verbindung dieses Strukturtyps beschrieben.

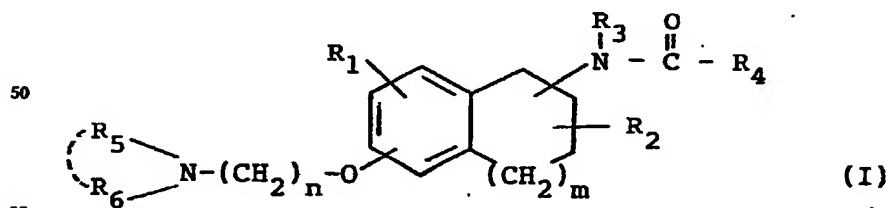
Benzocycloalkane, die im aromatischen Ring Alkoxygruppen, im hydrierten Ring einen Acylaminorest tragen und die als Wasserenthärter, Korrosionsinhibitoren, Antiarrhythmika, ZNS-dämpfende Substanzen, Desinfektionsmittel oder Inhibitoren der Leukotriensynthese Verwendung finden können, sind in den deutschen Offenlegungsschriften DE-23 33 847 und DE-37 20 129 beschrieben.

2-(N-Acyl-N-alkyl)-8-alkoxy-tetralinderivate zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems sind durch die deutsche Offenlegungsschrift DE-37 18 317 bekannt geworden.

2-(N-Acyl-N-alkyl)-tetraline, die in 5- bis 8-Position Hydroxy- oder Alkoxyreste tragen, sind außerdem als Zwischenprodukte zur Synthese von entsprechenden N,N-dialkylierten 2-Amino-tetralinen mit Dopamin-inhibierender oder antidepressiver Wirkung bzw. als Zwischenprodukte zur Synthese von Partialstrukturen des Morphins und der Lysergsäure beschrieben worden, z. B. durch die veröffentlichten europäischen Patentanmeldungen EP-41 488 und EP-64 964, durch die deutschen Offenlegungsschriften DE-27 52 659 und DE-28 03 582; desweiteren durch die Publikationen J. Chem. Soc. 1965, 2636; J. Med. Chem. 28, 215 (85) und J. Med. Chem. 30, 602 (87).

Im Gegensatz zu den bisher bekannten Strukturen und deren Wirkungen wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Benzocycloalkane, die im hydrierten Ring durch einen N-substituierten Acylaminorest und im aromatischen Ring durch eine Aminoalkoxygruppe substituiert sind, sehr potente Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese darstellen, wobei der Wirkungsmechanismus mit dem der HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren nicht identisch ist.

Diese neuen Verbindungen besitzen die allgemeine Formel I



in der

m die Zahlen 0, 1 oder 2,

n die Zahlen 2, 3 oder 4,

R1 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Phenylgruppe, ein Halogenatom, z. B. ein Fluor- oder Chloratom, die Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkoxyrest in 2-, 3- oder 4-Stellung seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR5R6 substituiert sein kann,

R2 ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R3 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, deren Mehrfachbindungen von der N-C-Bindung isoliert sind, eine Phenylgruppe, eine durch Halogenatome, C1-3-Alkyl-, Hydroxy-, C1-3-Alkoxy-, Amino- oder C1-3-Acylaminogruppen ein- bis dreifach substituierte Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe, die Benzylgruppe, eine im aromatischen Teil durch 1 oder 2 Halogenato-

me, 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1-3</sub>-Acylaminogruppen substituierte Benzylgruppe, eine Thienylmethyl- oder Furylmethylgruppe, die in ihrem heteroaromatischen Teil durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können oder eine Cyclohexylmethylgruppe,

R<sub>4</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Doppelbindungen, wobei die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder Alkenylteil, die Phenylgruppe, eine durch 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Acylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe, eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder Alkenylteil, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, die Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch den Phenylrest substituiert sein können, wobei zwischen dem Stickstoffatom und der Mehrfachbindung mindestens ein gesättigtes Kohlenstoffatom liegen muß, oder R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, monocyclischen, heterocyclischen Ring, z. B. den Piperidin-, Morpholin-, Pyrrolidin-, Hexamethylenimin-, Thiomorpholin- oder Piperazinring, bedeuten.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen m die Zahl 0 oder 1,

n die Zahl 2 oder 3,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

R<sub>4</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cyclohexylalkenyl-, Phenyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe, in denen jeweils der Phenylkern durch eine Methyl-, Methoxy-, Amino-, Acetylaminogruppe oder durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert sein kann sowie der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenylgruppen oder Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

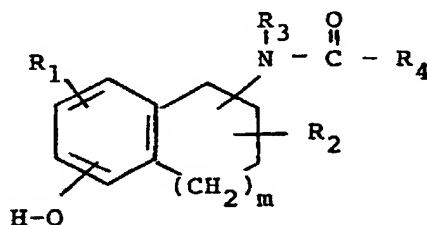
R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom den Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin-, Morpholin-, Thiomorpholin- oder Piperazinring bedeuten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch in Form ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren vorliegen; zur therapeutischen Anwendung müssen diese Salze physiologisch unbedenklich sein. Als beispielhaft seien folgende Salze erwähnt: die Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Acetate, Tartrate, Citrate, Succinate.

#### Herstellverfahren

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach folgenden Verfahren herstellen:

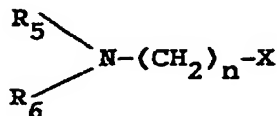
1) durch Umsetzung eines anellierten Phenols der allgemeinen Formel II



(II)

in der

R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub> und m wie eingangs definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel III



(III)

in der

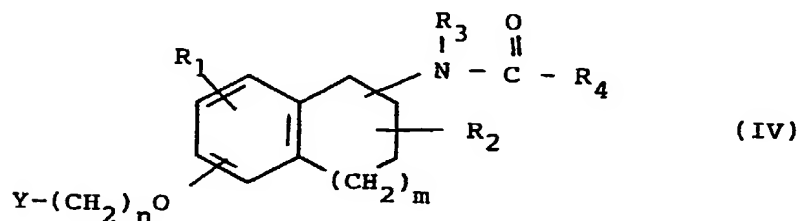
R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> und n wie eingangs definiert sind und X eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. die Methylsulfonyloxygruppe, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, tert.-Butanol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid in Gegenwart einer Base, wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Natriumethanolat, Kalium-tert.-butanolat oder Natriumhydrid, gegebenenfalls unter Phasentransfer-Bedingungen, durchgeführt.

Die angewandten Temperaturen liegen zwischen 0 und 100°C, die angewandten Reaktionszeiten zwischen 1 und 24 Stunden.

Falls  $R_3$  und/oder  $R_6$  ein Wasserstoffatom bedeutet, empfiehlt es sich, diese(s) vor der Umsetzung in geeigneter Weise zu schützen, z. B. durch einen tert.-Butoxycarbonylrest oder eine Silylgruppe, und diese anschließend nach der Umsetzung wieder abzuspalten.

2) Durch Umsetzung eines anellierten Phenoleters der allgemeinen Formel IV



in der  
 $R_1$  bis  $R_4$ ,  $n$  und  $m$  wie eingangs definiert sind und  $Y$  eine Formyl- oder Acetalgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel V



in der  
 $R_5$  und  $R_6$  wie eingangs definiert sind, oder mit dessen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, in Gegenwart von Reduktionsmitteln.

Als Reduktionsmittel eignen sich Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregter Wasserstoff.

Diese Umsetzungen werden in Lösungsmitteln wie Alkohole, Tetrahydrofuran, Dioxan, Wasser oder Gemischen dieser Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die nach den vorstehenden Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach bekannten Methoden, z. B. Kristallisation oder Chromatographie, isolieren und reinigen.

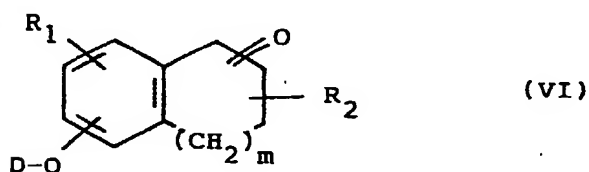
Sie können gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführt werden.

In den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können im gesättigten anellierten Ring 1 oder 2 Chiralitätszentren auftreten. Die Erfindung umfaßt sowohl die reinen Enantiomeren als auch Gemische der verschiedenen Enantiomeren.

#### Ausgangsverbindungen

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich beispielsweise auf folgendem Weg herstellen:

Durch Umsetzung von Ketonen der allgemeinen Formel VI,

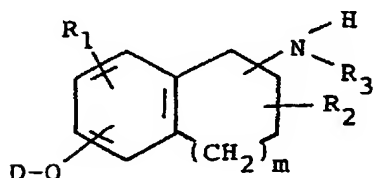


in der  
 $m$ ,  $R_1$  und  $R_2$  wie eingangs definiert sind und  $D$  eine Schutzgruppe, z. B. den Methylrest, bedeutet, mit Aminen der allgemeinen Formel VII



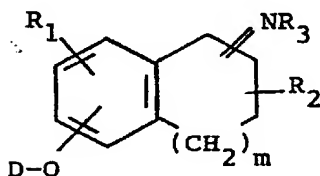
in der

$R_3$  wie eingangs definiert ist, werden in Gegenwart von Reduktionsmitteln die Amine der allgemeinen Formel VIII erhalten. Die Reaktion kann dabei so geführt werden, daß entweder das Reaktionsgemisch direkt zu Verbindungen der allgemeinen Formel VIII



(VIII)

umgesetzt wird, z. B. in Gegenwart von Natriumcyanborhydrid oder katalytisch erregtem Wasserstoff, oder daß zunächst die als Zwischenprodukte entstehenden Azomethine der allgemeinen Formel IX



(IX)

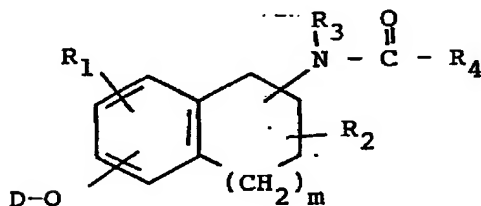
isoliert und diese anschließend reduziert werden, z. B. mit Natriumboratan oder katalytisch erregtem Wasserstoff.

Durch Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel VIII mit einem Säurederivat der allgemeinen Formel X



in der

$R_4$  die vorstehenden Bedeutungen besitzt und Z eine reaktive austauschbare Gruppe, z. B. ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, oder die Imidazolidgruppe bedeutet, werden Amide der allgemeinen Formel XI erhalten:



(XI)

Die Abspaltung der Schutzgruppe D in den Amiden der allgemeinen Formel XI führt zu den Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II. Bedeutet beispielsweise die Schutzgruppe D eine Methylgruppe, so läßt sich diese durch Bortribromid oder Natriumthioethanolat entfernen.

Die Ketone der allgemeinen Formel VI sind käuflich oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen, z. B. 2-Tetralone durch Umsetzung entsprechend substituierter Phenylacetylchloride mit Ethylen in Schwefelkohlenstoff in Gegenwart von überschüssigem Aluminiumchlorid (Houben-Weyl, Bd. 7/2A, S. 442); 1-Tetralone durch Cyclisierung substituierter  $\gamma$ -Phenylbutyrylchloride mit Aluminiumchlorid (E.L. Martin et al.; Organic Synthesis 15, 17 [35]);

Indan-1-one durch intramolekulare Cyclisierung substituierter 3-Phenylpropionylchloride in Gegenwart von Aluminiumchlorid (Johnston et al., J. Am. Chem. Soc. 76, 1853 [45]); 4,5-Benzocycloheptenone durch Dieckmann-Kondensation von 1,2-Di-(2-tert.-butoxycarbonyl-ethyl)benzol (G.D. Ewing et al.; J. org. Chem. 40, 2965 [75]).

Andere praktikable Synthesemöglichkeiten leiten sich beispielsweise von entsprechend substituierten Naphthalin- oder Indanderivaten ab.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen interessante biologische Eigenschaften. Sie stellen Inhibitoren der Cholesterinbiosynthese dar.

Aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften sind sie besonders geeignet zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien, insbesondere der Hypercholesterinämie, der Hypertriglyceridämie und den daraus resultierenden atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen, wie koronare Herzkrankheit, cerebrale Ischämie, Claudicatio intermittens und anderen.

Die biologische Wirkung von Verbindungen der Formel I wurde durch Messung der Hemmung der Cholesterol-Biosynthese in humanen Hepatoma-Zellen nach der folgenden Methode bestimmt:

#### 10 Methode

Humane Hepatoma-Zellen (Hep G2) werden nach 3-tägiger Anzucht für 16 Stunden in cholesterolfreiem Medium stimuliert. Die zu testenden Substanzen (gelöst in Dimethylsulfoxyd; Endkonzentration 0,1%) werden während dieser Stimulationsphase zugesetzt. Anschließend wird nach Zugabe von 200 µMol/l 2-<sup>14</sup>C-Acetat für  
15 weitere 2 Stunden bei 37°C im Brutschrank inkubiert.

Nach Ablösen der Zellen und Verseifen des Cholesterolesters wird nach Extraktion Cholesterol mit Digitonin zur Fällung gebracht. Das in Cholesterol eingebaute <sup>14</sup>C-Acetat wird durch Szintillationsmessung bestimmt.

Es wurde gefunden, daß beispielsweise die Verbindungen der allgemeinen Formel I

- A = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- 20 B = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- C = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- D = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- E = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-heptanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- F = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- 25 G = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-benzyl-N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- H = 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-octadecanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

bei einer Testkonzentration von 10<sup>-6</sup> Mol/l eine Hemmwirkung von mindestens 50% besitzen.  
Die Verbindungen A bis H erwiesen sich in der kurativen Dosierung als völlig untoxisch. Beispielsweise zeigte die Verbindung A nach oraler Applikation von 100 mg/kg an der Maus noch keine toxischen Wirkungen.

Zur pharmazeutischen Anwendung lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen, z. B. in Tabletten, Dragées, Kapseln oder Suppositorien einarbeiten. Die Einzeldosis kann dabei bei oraler Gabe zwischen 0,02 bis 2 mg, vorzugsweise 0,08 bis 1 mg pro kg Körpergewicht variieren, die Tagesdosis für einen Menschen mit 60 kg Körpergewicht zwischen 1 und 300 mg. Die Tagesdosis wird vorzugsweise in 1 bis 3 Einzelgaben aufgeteilt.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:  
In den nachfolgenden Beispielen wurden die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen mit Fertigplatten der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt:

- a) Kieselgel 60 F<sub>254</sub>
- 40 b) Aluminiumoxid F<sub>254</sub> (Typ E).

#### Herstellung der Ausgangsverbindungen

##### Beispiel A

##### 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylaminhydrochlorid

Eine Lösung von 25,8 g (0,15 Mol) 6-Methoxy-2-tetralon und 20,3 g (0,7 Mol) Methylamin in 200 ml absolutem Toluol wird unter Stickstoff in Gegenwart von 90 g Molekularsieb 3 A 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.  
50 Nach Absaugen des Molekularsiefs wird das Toluol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in 400 ml Methanol gelöst und bei 0 bis 5°C portionsweise mit 10,9 g (0,29 Mol) Natriumborhydrid versetzt. Man rührt die Reaktionsmischung anschließend 2 Stunden bei derselben Temperatur. Das Methanol wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Eiswasser versetzt, mit 2N-Salzsäure angesäuert und 30 Minuten gerührt. Durch Zugabe von 2N-Natronlauge wird alkalisch gestellt, mit Methylenchlorid extrahiert, der Extrakt mit Wasser gewaschen,  
55 getrocknet und eingedampft. Man löst das rohe Amin in Ether und fällt mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid. Dieses wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und getrocknet.

Leicht gefärbte Kristalle;  
Schmelzpunkt: 163–166°C,  
Ausbeute: 26,1 g (76% der Theorie).  
60 C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>ClNO (227,74)

Ber.: C 63,29; H 7,97; N 6,15; Cl 15,57;  
gef.: C 62,87; H 8,28; N 5,94; Cl 15,98.

65 Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen synthetisiert:  
6-Methoxy-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin-hydrochlorid;  
Schmelzpunkt: 222–225°C.  
5-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin-hydrochlorid;

Schmelzpunkt: 200—203° C  
 8-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin-hydrochlorid;  
 Schmelzpunkt: 140—145° C (Z.)  
 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin-hydrochlorid;  
 Schmelzpunkt: 153—156° C.  
 5-Methoxy-N-methyl-1-indanylammin-hydrochlorid;  
 Schmelzpunkt 145—148° C.

5

## Beispiel B

## 6-Methoxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

10

Eine Suspension von 2,3 g (0,01 Mol) 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin-hydrochlorid in 30 ml Methylenchlorid wird unter Rühren und Eiskühlung zunächst mit 3,1 ml (0,022 Mol) Triethylamin und danach mit einer Lösung von 1,4 ml (0,01 Mol) Hexansäurechlorid in 10 ml Methylenchlorid versetzt. Man läßt 30 Minuten ohne Kühlung nachreagieren, rührt dann die Reaktionsmischung in 100 ml 1N-Salzsäure ein, trennt die organische Phase und extrahiert die wäßrige Phase nochmals mit Methylenchlorid. Die vereinten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 15—40 µm, Merck; Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1 [2,000 ml], anschließend Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1 [1,000 ml]). Klares, leicht bräunliches Öl, das beim Stehen kristallisiert;  
 Schmelzpunkt: 45—48° C,  
 Ausbeute: 2,7 g (93% der Theorie).  
 $C_{12}H_{21}NO_2$  (289,42)

20

Ber.: C 74,70; H 9,40; N 4,84;  
 gef.: C 74,89; H 9,51; N 4,55.

25

Auf analoge Weise wurden folgende Verbindungen synthetisiert:  
 6-Methoxy-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Acetylchlorid.  
 Schmelzpunkt: 79—82° C.

30

6-Methoxy-N-butyryl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Butyrylchlorid.  
 Leicht bräunliches Öl  
 $R_f$ -Wert: 0,78 (Kieselgel; Essigsäureethylester/Petrolether = 2 : 1).

35

6-Methoxy-N-methyl-N-valeroyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Valeroylchlorid.  
 Farbloses Öl

$R_f$ -Wert: 0,33 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

40

6-Methoxy-N-heptanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Heptanoylchlorid.  
 Leicht bräunliches Öl

$R_f$ -Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

45

6-Methoxy-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Octanoylchlorid.  
 Farbloses Öl

$R_f$ -Wert: 0,33 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).

6-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 5-Methylhexanoylchlorid.  
 Farbloses Öl

50

$R_f$ -Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

6-Methoxy-N-(3,3-dimethylbutyryl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 3,3-Dimethylbutyrylchlorid.  
 Farbloses Öl

55

$R_f$ -Wert: 0,35 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).

6-Methoxy-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 5-Methyl-4-hexenoylchlorid.  
 Leicht gelbliches Öl

$R_f$ -Wert: 0,4 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

60

6-Methoxy-N-cyclohexanocarbonyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Cyclohexanocarbonylchlorid.  
 Schmelzpunkt: 83—85° C.

6-Methoxy-N-benzoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Benzoylchlorid.  
 Leicht gelbliches Öl

65

$R_f$ -Wert: 0,4 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

6-Methoxy-N-methyl-N-phenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

- aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Phenylacetylchlorid.  
Leicht gelbliches Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).  
6-Methoxy-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- 5 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 3-Phenylpropionylchlorid.  
6-Methoxy-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 4-Phenylbutyrylchlorid.  
6-Methoxy-N-cinnamoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Cinnamoylchlorid.
- 10 Schmelzpunkt: 126—128°C.  
6-Methoxy-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 3-Cyclohexylpropenoylchlorid.  
Schmelzpunkt: 139—141°C.  
6-Methoxy-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- 15 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 4-Phenyl-3-butenoylchlorid.  
6-Methoxy-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Acetylchlorid.  
Leicht bräunliches Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,42 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).
- 20 6-Methoxy-N-benzyl-N-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Butyrylchlorid.  
Leicht bräunliches Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,33 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).  
6-Methoxy-N-benzyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- 25 aus 6-Methoxy-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Hexanoylchlorid.  
Leicht bräunliches Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).  
5-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 5-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 5-Methylhexanoylchlorid.
- 30 Farbloses Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,45 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).  
8-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 8-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 5-Methylhexanoylchlorid.  
Farbloses Öl.
- 35 R<sub>f</sub>-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).  
6-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin und 5-Methylhexanoylchlorid.  
Gelbliches Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).
- 40 5-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-indanylamine  
aus 5-Methoxy-N-methyl-1-indanylamine und 5-Methylhexanoylchlorid.  
Gelbliches Öl.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,37 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).  
6-Methoxy-N-eicosanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin
- 45 aus 6-Methoxy-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Eicosanoylchlorid.  
Schmelzpunkt: 63—64°C.

## Beispiel C

- 50 6-Hydroxy-N-heptanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin.  
Zu einer Lösung von 0,86 g (2,8 mMol) 6-Methoxy-N-heptanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
in 25 ml Methylenchlorid werden unter Kühlung mit Eis/Aceton 0,5 ml (5,3 mMol) Bortribromid langsam  
zugetropft. Nach Entfernen der Kühlung wird die Reaktionsmischung anschließend 2 Stunden bei Raumtempe-  
ratur gerührt, dann mit Eis und 6 ml Methanol versetzt und weitere 30 Minuten kräftig gerührt. Durch Zugabe  
55 von festem Natriumhydrogencarbonat wird schwach alkalisch gestellt, 30 Minuten gerührt, die Phasen getrennt  
und die wäßrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit  
Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das verbleibende Öl säulenchromatogra-  
phisch gereinigt (Kieselgel 60, 15—40 µm, Merck; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1). Farbloses Öl.  
Ausbeute: 0,72 g (89% der Theorie).
- 60 C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub> (289,42)

Ber.: C 74,70; H 9,40; N 4,84;  
gef.: C 74,62; H 9,48; N 4,96.

- 65 Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen erhalten, die ohne Reinigung weiter umgesetzt  
wurden:  
6-Hydroxy-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.



- Schwach bräunliche Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,1 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 6-Hydroxy-N-butyryl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-butyryl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 5  
 Schwach bräunliche Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 6-Hydroxy-N-methyl-N-valeroyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-N-valeroyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Gelbliches Öl.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 10  
 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Schwach bräunliche Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 15  
 6-Hydroxy-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Bräunliches Öl.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 20  
 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Gelbliches Öl.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,2 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).  
 25  
 6-Hydroxy-N-(3,3-dimethylbutyryl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-(3,3-dimethylbutyryl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Weiße Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,44 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 30  
 6-Hydroxy-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Weiße Kristalle.  
 Schmelzpunkt: 99—101° C.  
 30  
 6-Hydroxy-N-cyclohexanocarbonyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-cyclohexanocarbonyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Weiße Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).  
 35  
 6-Hydroxy-N-benzoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-benzoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Farblose Kristalle.  
 Schmelzpunkt: 207—210° C.  
 40  
 6-Hydroxy-N-methyl-N-phenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-N-phenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Farbloses Wachs.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,22 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 45  
 6-Hydroxy-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 6-Hydroxy-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 6-Hydroxy-N-cinnamoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-cinnamoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Weiße Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 50  
 6-Hydroxy-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Weiße Kristalle.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,53 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).  
 55  
 6-Hydroxy-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 6-Hydroxy-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Weiße Kristalle.  
 Schmelzpunkt: 80—85° C.  
 60  
 6-Hydroxy-N-benzyl-N-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-benzyl-N-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Bräunliche Kristalle.  
 Schmelzpunkt: 75—80° C.  
 65  
 6-Hydroxy-N-benzyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
 aus 6-Methoxy-N-benzyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
 Bräunliches Wachs.  
 R<sub>f</sub>-Wert: 0,29 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).

5-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 5-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
Schwach gelbes Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,26 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

- 5 8-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 8-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
Gelbliches Öl.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

- 10 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin und Bortribromid.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,35 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

5-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1-indanylammin aus 5-Methoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1-indanylammin und Bortribromid.

R<sub>f</sub>-Wert: 0,31 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

- 15 6-Hydroxy-N-eicosanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Methoxy-N-eicosanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und Bortribromid.  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,3 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

#### Beispiel D

- 20 6-(2,2-Dimethoxy-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin.  
Eine Mischung von 2,9 g (10 mMol) 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, 4,1 g (30 mMol) wasserfreiem Kaliumkarbonat, 16,9 g (100 mMol) Bromacetaldehyd-dimethylacetal und 50 ml Dimethylformamid wird unter Rühren 7 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Abkühlen werden die flüchtigen  
25 Anteile im Vakuum weitgehend abdestilliert. Man versetzt den Rückstand mit Wasser, extrahiert mit Ether, wäscht die Etherphase mit Wasser, trocknet und dampft ein. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 15–40 µm, Merck; Petrolether/Essigsäureethylester = 3 : 1).  
Gelbliches Öl.  
Ausbeute: 2,8 g (74% der Theorie).  
30 C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> (377,53)  
R<sub>f</sub>-Wert: 0,52 (Aluminiumoxid; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1).

#### Beispiel E

- 35 6-Formylmethoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
2,8 g (7,4 mMol) 6-(2,2-Dimethoxy-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin werden in einem Gemisch von 80 ml Aceton und 10 ml 2 N Schwefelsäure 24 Stunden auf 50°C erwärmt. Man neutralisiert unter Eiskühlung mit 1 N Natronlauge, dampft im Vakuum ein und extrahiert mit Ether. Das  
40 nach Entfernen des Ethers verbleibende Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, 15–40 µm, Merck; Petrolether/Essigsäureethylester = 2 : 1 [1000 ml], anschließend Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1 [500 ml]).  
Farbloses Öl.  
Ausbeute 1,7 g (52% der Theorie)  
C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub> (331,46)  
45 R<sub>f</sub>-Wert: 0,38 (Kieselgel; Petrolether/Essigsäureethylester = 1 : 1).

#### Herstellung der Endprodukte

##### Beispiel 1

- 50 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin.  
Zu einem Gemisch von 0,72 g (2 mMol) 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, 25 ml Methylenchlorid, 6,4 ml (3,2 mMol) 0,5 N-Natronlauge und einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden bei Raumtemperatur unter kräftigem Rühren 0,52 g (3 mMol) 2-Diethylamino-ethylchlorid  
55 Hydrochlorid innerhalb von 30 Minuten portionsweise gegeben. Die Reaktionsmischung wird weitere 4 Stunden gerührt. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wäßrige Phase mit Methylenchlorid, wäscht die vereinigten Methylenchlorid-Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das verbleibende Öl wird säulenchromatographisch gereinigt (Aluminiumoxid basisch, Aktivität III; Petrolether/Essigsäureethylester = 4 : 1).  
60 Farbloses Öl.  
Ausbeute: 0,81 g (88% der Theorie)  
C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (374,57)  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
δ 0,7–1,0 (m, 3H); 1,08 (t, 6H); 1,2–1,48 (m, 4H); 1,55–1,79 (m, 2H); 1,79–2,05 (m, 2H); 2,3–2,5 (m, 2H); 2,6–2,85 (m, 6H); 2,85–3,02 (m, 7H); 3,95–4,15 (m, 2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m, 1/2H); 6,6–6,8 (m, 2H); 7,0 (t, 1H).  
65 Auf analoge Weise wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:  
a) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 1,09 (t,6H); 1,75–2,05 (m,2H); 2,15 (d,3H); 2,6–2,85 (m,6H); 2,85–3,05 (m,7H); 3,95–4,11 (m,2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 6,99 (t,1H).

b) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-butyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

5

aus 6-Hydroxy-N-butyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 0,9–1,0 (dt,3H); 1,1 (t,6H); 1,55–1,79 (m,2H); 1,8–2,05 (m,2H); 2,25–2,5 (m,2H); 2,55–2,83 (m,6H); 2,84–3,02 (m,7H); 3,93–4,1 (m,2 + 1/2H); 4,7–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

10

c) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-valeroyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-valeroyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 0,85–1,0 (dt, 3H); 1,1 (t,6H); 1,3–1,5 (m,2H); 1,5–1,75 (m,2H); 1,75–2,1 (m,2H); 2,3–2,5 (m,2H); 2,6–2,83 (m,6H); 2,85–3,05 (m,7H); 3,95–4,2 (dt + m,2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

15

d) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-heptanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-heptanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 0,8–1,0 (m,3H); 1,09 (t,6H); 1,2–1,5 (m,6H); 1,5–1,77 (m,2H); 1,75–2,05 (m,2H); 2,3–2,5 (m,2H); 2,59–2,85 (m,6H); 2,85–3,05 (m,7H); 3,98–4,29 (dt + m,2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

20

e) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 0,8–1,0 (m,3H); 1,1 (t,6H); 1,18–1,49 (m,8H); 1,5–1,77 (m,2H); 1,77–2,08 (m,2H); 2,3–2,5 (m,2H); 2,6–2,83 (m,6H); 2,83–3,03 (m,7H); 3,98–4,2 (dt + m,2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

25

f) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

30

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 0,9 (t,6H); 1,1 (t,6H); 1,18–1,35 (m,2H); 1,5–1,78 (m,3H); 1,75–2,05 (m,2H); 2,28–2,48 (m,2H); 2,6–2,83 (m,6H); 2,83–3,03 (m,7H); 4,0–4,2 (dt + m,2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

35

g) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(3,3-dimethylbutyryl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-(3,3-dimethylbutyryl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 1,0–1,18 (m,15H); 1,78–2,05 (m,2H); 2,15–2,5 (m,2H); 2,55–2,82 (m,6H); 2,82–3,05 (m,7H); 4,0–4,2 (dt + m,2 + 1/2H); 4,8–5,0 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

40

h) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

45

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 1,1 (t,6H); 1,55–1,78 (m,6H); 1,78–2,07 (m,2H); 2,25–2,55 (m,4H); 2,58–2,82 (m,6H); 2,82–3,05 (m,7H); 4,0–4,2 (dt + m,2 + 1/2H); 4,75–4,98 (m,1/2H); 5,05–5,25 (m,1H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

i) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-cyclohexanocarbonyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

50

aus 6-Hydroxy-N-cyclohexanocarbonyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 1,08 (t,6H); 1,15–1,4 (m,2H); 1,44–2,0 (m,10H); 2,40–3,05 (m,14H); 3,95–4,18 (m,2 + 1/2H); 4,8–5,0 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 6,9–7,08 (m,1H).

55

j) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-benzoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-benzoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 1,08 (t,6H); 1,9–2,1 (m,2H); 2,55–2,75 (q,4H); 2,75–3,15 (m,9H); 3,9–4,15 (m,2 + 1/2H); 4,75–5,1 (m,1/2H); 6,5–6,8 (m,2H); 6,9–7,1 (m,1H); 7,4 (s,5H).

60

k) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-phenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-phenylacetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.

Farbloses Öl.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

δ 1,1 (t,6H); 1,7–1,95 (m,2H); 2,5–3,0 (m,13H); 3,8 (d,2H); 3,95–4,2 (t + m,2 + 1/2H); 4,75–4,98 (m,1/2H); 6,58–6,78 (m,2H); 6,95 (t,1H); 7,15–7,4 (m,5H).

65

- l) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-(3-phenylpropionyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- m) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
5 aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- n) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-cinnamoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-cinnamoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Weiße Kristalle.
- 10 Schmelzpunkt 96—98°C  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
δ 1,1 (t,6H); 1,85—2,18 (m,2H); 2,68 (q,4H); 2,8—3,2 (m,9H); 4,05 (t,2H); 4,18—4,45 (m,1/2H); 4,8—5,1 (m,1/2H); 6,6—6,8 (m,2H); 6,85—7,1 (d + m,2H); 7,3—7,45 (m,3H); 7,45—7,6 (m,2H); 7,65 (d,1H).
- o) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
15 aus 6-Hydroxy-N-(3-cyclohexylpropenoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Weiße Kristalle.  
Schmelzpunkt: 94—96°C  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
20 δ 1,0—1,5 (t + m,10H); 1,5—2,3 (m,8H); 2,43—2,75 (m + q,5H); 2,75—3,1 (m,9H); 3,95—4,3 (t + m, 2 + 1/2H); 4,7—5,0 (m,1/2H); 6,2 (d,1H); 6,6—7,1 (m,4H).
- p) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-(4-phenyl-3-butenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- 25 q) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
30 δ 1,06 (t,6H); 1,7—2,0 (m,2H); 2,1 + 2,3 (2s,3H); 2,64 (q,4H); 2,73—3,0 (m,6H); 3,95—4,2 (t + m, 2 + 1/2H); 4,5—4,7 (m,2H); 4,72—4,95 (m,1/2H); 6,55—6,75 (m,2H); 6,85—6,98 (m,1H); 7,15—7,48 (m,5H).
- r) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-benzyl-N-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-benzyl-N-butyryl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
35 δ 0,92 (t,3H); 1,1 (t,6H); 1,55—2,0 (m,4H); 2,3 (t,1H); 2,4—2,58 (m,1H); 2,65 (q,4H); 2,75—3,04 (m,6H); 4,0 (t,2H); 4,1—4,3 (m,1/2H); 4,5—4,7 (m,2H); 4,71—4,95 (m,1/2H); 6,55—6,78 (m,2H); 6,82—7,0 (m,1H); 7,15—7,48 (m,5H).
- s) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-benzyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-benzyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Farbloses Öl.  
40 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
δ 0,9 (t,3H); 1,1 (t,6H); 1,18—1,48 (m,4H); 1,55—2,0 (m,4H); 2,3 (t,1H); 2,42—2,59 (m,1H); 2,65 (q,4H); 2,75—3,05 (m,6H); 4,02 (t,2H); 4,1—4,25 (m,1/2H); 4,52—4,7 (m,2H); 4,72—4,95 (m,1/2H); 6,55—6,76 (m,2H); 6,81—7,0 (m,1H); 7,15—7,45 (m,5H).
- t) 5-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
45 aus 5-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
50 δ 0,9 (t,6H); 1,1 (t,6H); 1,19—1,35 (m,2H); 1,45—1,75 (m,2H); 1,8—2,1 (m,2H); 2,25—2,5 (m,2H); 2,68 (q,4H); 2,79—3,2 (m,10H); 3,97—4,19 (m, 2 + 1/2H); 4,72—4,94 (m,1/2H); 6,6—6,79 (m,2H); 7,1 (q,1H).
- u) 8-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 8-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Farbloses Öl.  
55 <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
δ 0,9 (t,6H); 1,1 (t,6H); 1,2—1,38 (m,2H); 1,48—1,79 (m,2H); 1,8—2,04 (m,2H); 2,3—2,5 (m,2H); 2,5—2,8 (m,6H); 2,8—3,07 (m,8H); 3,95—4,2 (m, 2 + 1/2H); 4,75—4,98 (m,1/2H); 6,6—6,88 (m,2H); 7,12 (q,1H).
- v) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
60 Farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
δ 0,95 (t,6H); 1,1 (t,6H); 1,18—1,38 (m,2H); 1,45—2,1 (m,4H); 2,2—3,0 (m,16H); 4,02—4,15 (t,2H); 5,15—5,32 (m,1/2H); 5,95—6,12 (m,1/2H); 6,6—6,8 (m,2H); 6,9—7,0 (m,1H).
- w) 5-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1-indanylammin  
65 aus 5-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1-indanylammin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.  
Farbloses Öl.  
<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)

- $\delta$  0,95 (dt,6H); 1,1 (t,6H); 1,2–1,4 (m,2H); 1,45–2,2 (m,4H); 2,3–2,59 (m,3H); 2,68 (m,7H); 2,8–3,15 (m,4H); 4,1 (t,2H); 5,45 (t,1/2H); 6,2 (t,1/2H); 6,7–6,9 (m,2H); 6,92–7,05 (m,1H).
- x) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-stearoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-stearoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- y) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-eicosanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-eicosanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 5
- <sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD)  
 $\delta$  0,88 (t,3H); 1,1 (t,6H); 1,18–1,48 (m,29H); 1,5–1,75 (m,3H); 1,75–2,1 (m,3H); 2,3–2,5 (m,2H); 2,6–2,85 (q + m,4 + 2H); 2,85–3,1 (m,8H); 3,95–4,15 (m,2 + 1/2H); 4,75–4,95 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).
- z) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-linolenoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-linolenoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 10
- aa) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(3-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- ab) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(2-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 15
- ac) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(4-methoxybenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(4-methoxybenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 20
- ad) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(4-chlorbenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(4-chlorbenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- ae) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(4-fluorbenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(4-fluorbenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 25
- af) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(3-nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-methyl-N-(3-nitrobenzoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- ag) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(4-acetamidobenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(4-acetamidobenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 30
- ah) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(4-aminobenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(4-aminobenzoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 35
- ai) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-isopropyl-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-isopropyl-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- aj) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-butyl-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-butyl-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 40
- al) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(2-furylmethyl)-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(2-furylmethyl)-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid.
- am) 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-(2-thienylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-(2-thienylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Diethylamino-ethylchlorid. 45
- an) 6-(2-Dimethylamino-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Dimethylamino-ethylchlorid.
- ap) 6-(3-Diethylamino-propoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 3-Diethylamino-propylchlorid. 50
- aq) 6-(2-[4-Morpholino]-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-(4-Morpholino)-ethylchlorid.
- ar) 6-(2-[1-Piperidino]-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-(1-Piperidino)-ethylchlorid. 55
- as) 6-(2-[1-Pyrrolidino]-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-(1-Pyrrolidino)-ethylchlorid.
- at) 6-(2-Dibutylamino-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-Dibutylamino-ethylchlorid. 60
- au) 6-(2-[4-Thiomorpholino]-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-(4-Thiomorpholino)-ethylchlorid.
- av) 6-(2-[4-(1-Methylpiperazino)]-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin  
aus 6-Hydroxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und 2-(4-[1-Methylpiperazino])-ethylchlorid. 65

## Beispiel 2

6-(2-Methylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin.

Zu einer Lösung von 0,5 g (7,5 mMol) Methylamin-hydrochlorid in 15 ml Methanol werden unter Rühren 0,12 g (1,9 mMol) Kaliumhydroxid gegeben. Sobald sich die Base vollständig gelöst hat, werden 1,7 g (5,1 mMol) 6-Formylmethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin in einer Portion zugefügt. Die Reaktionsmischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann innerhalb von 5 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von 0,19 g (3,0 mMol) Natriumcyanborhydrid in 5 ml Methanol versetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Suspension noch 30 Minuten gerührt, dann das Methanol abgezogen, der Rückstand mit 15 ml 15-%iger Natronlauge versetzt und mit Ether mehrmals extrahiert. Man trocknet den Extrakt, engt im Vakuum ein, löst den Rückstand in 10 ml 1N-Salzsäure und extrahiert mit Ether. Die wäßrige Phase wird mit 6N-Natronlauge auf pH 10 gestellt, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ether extrahiert. Die Etherphasen werden getrocknet, eingedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, 15–40 µm, Merck; Petrolether/ Essigsäureethyl-ester = 9 : 1 [500 ml], anschließend Petrolether/Essigsäureethyl-ester = 4 : 1 [500 ml]).

Farbloses Öl.

Ausbeute: 0,7 g (40% der Theorie).

$C_{21}H_{34}N_2O_2$  (346,52)

$^1H$  NMR (200 MHz,  $CDCl_3/CD_3OD$ )

$\delta$  0,9 (t,6H), 1,12–1,45 (m,2H); 1,45–1,75 (m,3H); 1,78–2,15 (m,2H); 2,29–2,45 (m,2H), 2,5 (s,3H); 2,7–2,85 (m,2H); 2,85–3,1 (m,7H); 3,95–4,18 (m,2 + 1/2H); 4,75–4,98 (m,1/2H); 6,6–6,8 (m,2H); 7,0 (t,1H).

Auf analoge Weise wurden die folgenden Substanzen synthetisiert:

a) 6-(2-Amino-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Formylmethoxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, Ammoniumchlorid/Ammoniak und Natriumcyanborhydrid.

b) 6-(2-Butylamino-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Formylmethoxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, Butylamin Hydrochlorid/Butylamin und Natriumcyanborhydrid.

c) 6-(2-Anilino-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Formylmethoxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, Anilin Hydrochlorid/Anilin und Natriumcyanborhydrid.

d) 6-(2-[N-Methylanilin]-ethoxy)-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Formylmethoxy-N-hexanoyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, N-Methylanilin Hydrochlorid/N-Methylanilin und Natriumcyanborhydrid.

e) 6-(2-Benzylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Formylmethoxy-N-acetyl-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, Benzylamin Hydrochlorid/Benzylamin und Natriumcyanborhydrid.

f) 6-(2-Allylamino-ethoxy)-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

aus 6-Formylmethoxy-N-(5-methylhexanoyl)-N-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin, Allylamin Hydrochlorid/Allylamin und Natriumcyanborhydrid.

Im folgenden wird die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen anhand einiger Beispiele beschrieben:

## Beispiel I

Tabletten mit 5 mg 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

## Zusammensetzung

	1 Tablette enthält:	
	Wirkstoff	5,0 mg
	Milchzucker	148,0 mg
	Maisstärke	65,0 mg
	Magnesiumstearat	2,0 mg
		220,0 mg

## Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff wird mit einem Teil des Milchzuckers verrieben. Aus Maisstärke wird durch Erwärmen ein 10%iger Schleim hergestellt. Die Wirksubstanz-Milchzucker-Verreibung, der restliche Milchzucker und die restliche Maisstärke werden gemischt und mit obigem Schleim durch ein Sieb der Maschenweite 1,5 mm granuliert. Das Granulat wird bei 45° C getrocknet, nochmals durch obiges Sieb gerieben, mit Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten verpreßt.

Tablettengewicht: 220 mg

Stempel: 9 mm

## Beispiel II

Dragées mit 5 mg 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

Die nach Beispiel I hergestellten jedoch gewölbten Tabletten werden nach bekanntem Verfahren mit einer wäßrigen Carboxypropylmethylcelluloselösung überzogen. Die fertigen Filmtabletten wiegen 230 mg.

## Beispiel III

Suppositorien mit 5 mg 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

## Zusammensetzung

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff

5,0 mg

Zäpfchenmasse (z. B. Witepsol W 45®)

1695,0 mg

1700,0 mg

## Herstellungsverfahren

Die Wirksubstanz wird in einer Teilmenge der Zäpfchenmasse bei ca. 50°C gelöst. Die Lösung wird in der geschmolzenen und auf 40°C abgekühlten Zäpfchenmasse durch Rühren gleichmäßig verteilt. Man gießt die Masse bei 37°C in leicht vorgekühlte Zäpfchenformen aus.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

## Beispiel IV

Kapseln mit 5 mg 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin

## Zusammensetzung

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz

5,0 mg

Lactose

82,0 mg

Stärke

82,0 mg

Magnesiumstearat

1,0 mg

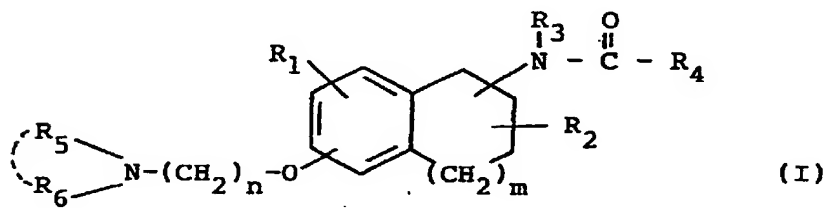
170,0 mg

## Herstellungsverfahren

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Lactose verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus Stärke, der restlichen Lactose und dem Magnesiumstearat unter intensiver Mischung zugegeben. Die Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln der Größe 3 abgefüllt, wobei das Endgewicht laufend überprüft wird.

## Patentansprüche

1. N,N-disubstituierte Benzocycloalkylamine der allgemeinen Formel I



in der

m die Zahlen 0, 1 oder 2,

n die Zahlen 2, 3 oder 4,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Phenylgruppe, ein Halogenatom, z. B. ein Fluor- oder Chloratom, die Hydroxygruppe, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkoxyrest in 2-, 3- oder 4-Stellung seinerseits durch eine Aminogruppe der allgemeinen Formel -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> substituiert sein kann,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R<sub>3</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, deren Mehrfachbindungen von der N-C-Bindung isoliert sind, eine Phenylgruppe, eine durch Halogenatom, C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1-3</sub>-Acylaminogruppen ein- bis dreifach substitu-



ierte Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe, die Benzylgruppe, eine im aromatischen Teil durch 1 oder 2 Halogenatome, 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino- oder C<sub>1-3</sub>-Acylaminogruppen substituierte Benzylgruppe, eine Thienylmethyl- oder Furylmethylgruppe, die in ihrem heteroaromatischen Teil durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe substituiert sein können oder eine Cyclohexylmethylgruppe,

R<sub>4</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen und 1 bis 3 Doppelbindungen, wobei die Kohlenstoffkette durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom unterbrochen sein kann, eine Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder Alkenylteil, die Phenylgruppe, eine durch 1 oder 2 C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-, Hydroxy-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-, Amino-, C<sub>1-3</sub>-Acylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen oder Halogenatome substituierte Phenylgruppe, die Cyclohexylgruppe, eine Cyclohexylalkyl- oder Cyclohexylalkenylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- oder Alkenylteil,

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, die Phenylgruppe, eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch den Phenylrest substituiert sein können, wobei zwischen dem Stickstoffatom und der Mehrfachbindung mindestens ein gesättigtes Kohlenstoffatom liegen muß, oder R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom und gegebenenfalls einem weiteren Sauerstoff-, Schwefel- oder Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, monocyclischen, heterocyclischen Ring bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

2. N,N-disubstituierte Benzocycloalkylamine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m die Zahl 0 oder 1,

n die Zahl 2 oder 3,

R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom,

R<sub>3</sub> eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Furylmethyl- oder Thienylmethylgruppe,

R<sub>4</sub> eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppe mit 3 bis 20 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl-, Cyclohexylalkyl-, Cyclohexylalkenyl-, Phenyl-, Phenylalkyl- oder Phenylalkenylgruppe, in denen jeweils der Phenylkern durch eine Methyl-, Methoxy-, Amino-, Acetylamin- oder Nitrogruppe oder durch ein Fluor- oder Chloratom substituiert sein kann sowie der Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome und der Alkenylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome, Phenylgruppen oder Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen mit dem dazwischenliegenden Stickstoffatom den Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin-, Morpholin-, Thiomorpholin- oder Piperazinring bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

3. Als neue Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-hexanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-octanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(5-methyl-4-hexenoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(5-methylhexanoyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-heptanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-(4-phenylbutyryl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-benzyl-N-acetyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und

6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-methyl-N-octadecanoyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin,

und deren Säureadditionssalze.

4. 6-(2-Diethylamino-ethoxy)-N-acetyl-N-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthylamin und dessen Säureadditionssalze.

5. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit anorganischen oder organischen Säuren.

6. Arzneimittel, enthaltend als Wirkstoff eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 oder dessen physiologisch verträgliche Säureadditionssalze gemäß Anspruch 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6 geeignet zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien und den durch diese verursachten atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen.

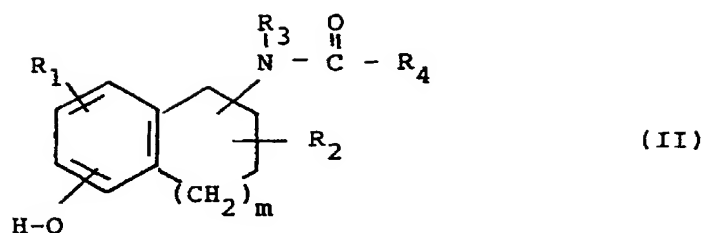
8. Verwendung einer Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von Hyperlipoproteinämien und den durch diese verursachten atherosklerotischen Gefäßveränderungen mit ihren Folgeerkrankungen geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

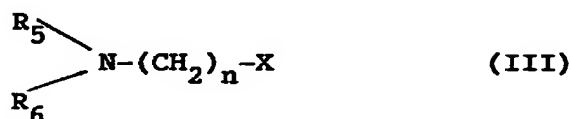
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

a) ein anelliertes Phenol der allgemeinen Formel II



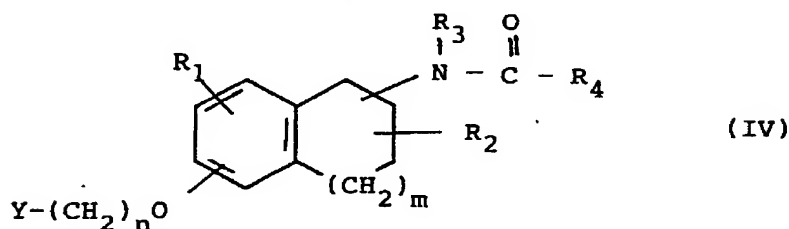


in der  
 $R_1$  bis  $R_4$  und  $m$  wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind, mit einem Amin der allgemeinen Formel III

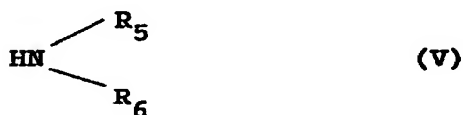


in der  
 $R_5$ ,  $R_6$  und  $n$  wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind und  
 $X$  eine Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt und ein gegebenenfalls vorhandener Schutzrest anschließend abgespalten wird oder

b) ein anellierter Phenoether der allgemeinen Formel IV



in der  
 $R_1$  bis  $R_4$ ,  $n$  und  $m$  wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind und  
 $Y$  eine Formyl- oder Acetalgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel V



in der  
 $R_5$  und  $R_6$  wie mindestens in einem der Ansprüche 1 bis 4 definiert sind, oder mit dessen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, reaktiv aminiert wird und eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt wird.

- Leerseite -

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
**CERTIFICATE OF CORRECTION**

PATENT NO. : 6,239,108 B1  
DATED : May 29, 2001  
INVENTOR(S) : Ko-Chung Lin et al.

Page 1 of 3

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Title page,

Item [56], OTHER PUBLICATIONS, after " $\alpha_4\beta_1$ ", add --  $\alpha_5\beta_1$  --.

Column 2,

Line 32, after "Arg-Cys-Asp-Tpro-Cys", insert -- [SEQ ID NO:5] --.

Column 3,

Line 41, change "4-(N-phennylurea)phenylacetyl" to  
-- 4-(N'-phenylurea)phenylacetyl --.

Column 13,

Cmpd # 82, change "3-isoquinoiinecarbonyl" to -- 3-isoquinolinecarbonyl --.

Column 14,

Cmpd # 39, change "VIP" to -- V/P --.

Column 15,

Cmpd # 108, change "N-4-fluorophenylsuccinamoyl" to  
-- N-4-fluorophenylsuccinamoyl --.

Cmpd # 123, change "NHA-flu-orophenyl" to -- NH-4-fluorophenyl --.

Cmpd # 134, change "2-N-phenylacetyfamino --" to -- 2-N-phenylacetylamino --.

Column 18,

Cmpd # 201, change "V/P" to -- v/P --.

Cmpd # 212, change "v/P" to -- v/p --.

Column 20,

Cmpd # 248, change "-n" to -- n --.

Cmpd # 252, change "F" to -- D --.

Column 21,

Cmpd # 330, change "N-3-(4-hydroxyphenyi)" to -- N-3-(4-hydroxyphenyl) --.

Cmpd # 331, change "N-3-(4-hydroxyphenyi)-propionyi" to -- N-3-(4-hydroxyphenyl)-propionyl --.

Cmpd # 351, change "phenylacetyi" to -- phenylacetyl --.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
**CERTIFICATE OF CORRECTION**

PATENT NO. : 6,239,108 B1  
DATED : May 29, 2001  
INVENTOR(S) : Ko-Chung Lin et al.

Page 2 of 3

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 23,

Cmpd # 379, change "N,N-(4-trifluoromethylpyridin-yl)" to  
-- N,N-(4-trifluoromethylpyridin-2-yl) --.  
Cmpd # 380, change "2-quinocalinyaminocarbonyl" to  
-- 2-quinoxalinyaminocarbony --.  
Cmpd # 382, change "1,2,3,4,-tetrahyrothiohenesulfonyl" to  
-- 1,2,3,4-tetrahydrothiophenesulfonyl --.  
Cmpd # 383, change "2-on-4-y-carbonyl" to -- 2-on-4-ylcarbonyl --.  
Cmpd # 385, change "2-(1-pyrrolal)benzoyl" to -- 2-(1-pyrrolyl)benzoyl --.  
Cmpd # 387, change "2,3-dihydrobenzofuran-5-ylcarbonyl" to  
-- 2,3-dihydrobenzofuran-5-ylcarbonyl --.  
Cmpd # 397, change "2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline" to  
-- 2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline)carbonyl --.  
Cmpd # 403, add -- -- after "oxo".

Column 26,

Line 43, change "(Y<sup>2</sup>)", first occurrence, to -- (Y<sup>1</sup>) --.

Column 39,

Line 25, "Compoound" to -- Compound --.

Column 43,

Line 16, change "H <sup>1</sup>NMR" to -- <sup>1</sup>H NMR --.  
Line 51, change "C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>," to -- C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, --.

Column 44,

Line 49, change "R<sub>f</sub>=0.54" to -- R<sub>f</sub>=0.54 --.

Column 52,

Line 14, change "sameple" to -- sample --.

Column 53,

Line 25, change "A<sub>I-ANS</sub>" to -- A<sub>I</sub>-A<sub>NS</sub> --.

Column 57,

Line 12, delete "aralkyloxycarbonyl;";  
Line 19, delete "aralkyloxycarbonyl;";  
Line 36, remove ",";  
Line 36, delete "cycloalklalkanoyl;";  
Line 52, delete "heterocyclylalkanoyl;";  
Line 58, change "erocycylalkylsulfonyl" to -- erocycylalkylsulfonyl, --.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
**CERTIFICATE OF CORRECTION**

PATENT NO. : 6,239,108 B1  
DATED : May 29, 2001  
INVENTOR(S) : Ko-Chung Lin et al.

Page 3 of 3

It is certified that error appears in the above-identified patent and that said Letters Patent is hereby corrected as shown below:

Column 58,

Line 59, change "F/p" to -- F/P --.

Column 60,

Lines 52-53, change "aralkylcarbonyl" to -- aralkyloxycarbonyl --.

Column 62,

Line 8, change "ptionally" to -- optionally --.

Column 64,

Line 21, replace "anyone of claims" with -- claim --.

Signed and Sealed this

Eighteenth Day of February, 2003

A handwritten signature in black ink, appearing to read "James E. Rogan", written over a horizontal line.

JAMES E. ROGAN  
*Director of the United States Patent and Trademark Office*